

(19) REPUBLIC OF FRANCE

(11) Publication Number:  
(To be used only for orders of copies)

2 625 678

NATIONAL INSTITUTE  
FOR PATENT RIGHTS

(21) National Registration Number:

88 00316

PARIS

(51) Int Cl<sup>4</sup>: A 61 K 31/435//C 07 D 453/02

(12)

PATENT APPLICATION

A1

(22) Date of filing: January 13, 1988.

(71) Applicant(s): *DELALANDE S.A., Société anonyme* [Public company]. – FR.

(30) Priority:

(72) Inventor(s): Nicole Dorme; Alain Renaud; Michel Langlois; Gisèle Mocquet..

(43) Date application was put at the disposal of the public: BOPI "Patents" No. 28 of July 13, 1989.

(73) Holder(s):

(60) References to other related national documents:

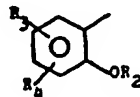
(74) Authorized agent(s): Cabinet Malémont.

(54) Anorexigenic agents based on N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides or thiobenzamides.

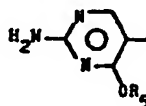
(57) Use of benzamides and thiobenzamides of formula:



in which X = O or S; R = H, alkyl of C1-C4 or benzyl; R<sub>1</sub> = H or alkyl of C1-C4; and Ar represents (i) phenyl, (ii) phenyl substituted by one, two or three alkoxy groups of C1-C4 and/or by one or two halogen atoms, (iii) substituted phenyl of formula:



where R<sub>2</sub> = alkyl of C1-C8, R<sub>3</sub> = halogen and R<sub>4</sub> = alkylcarbonyl, alkylcarbonylamido, amino, methylamino or dimethylamino. R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may moreover form together a 4,5-benzo residue or (iv) a pyrimidinyl residue of formula:



where R<sub>5</sub> = alkyl of C1-C8 or phenyl;  
as well as N-oxides, hydrates and salts of these benzamides and thiobenzamides for the preparation of an anorexigenic medication.

Anorexigenic agents based on N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides or thiobenzamides

The invention relates to a new therapeutic use of various N-(quinuclidinyl-3)-benzamides and thiobenzamides and pharmaceutical compositions containing them. The invention relates in particular to the use of these benzamides, thiobenzamides and compositions as anorexigenic agents, especially for the treatment of excess weight and obesity of diverse origins.

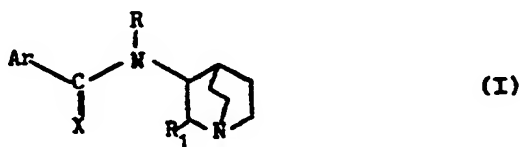
Benzamides and thiobenzamides of this type have already been described in the literature and especially in the French patent No. 82 11670, the European patent No. 0 099 789 and the European patent application No. 0 158 532, in which these compounds were presented as possessing an anti-emetic activity and an acceleration activity for gastro-intestinal motivity.

More recently, it was shown that it is essentially the S enantiomer which is the origin of these two activities (French patent application No. 87 01355 filed February 4, 1987).

Even more recently, these same benzamides and thiobenzamides were described as possessing an anxiolytic activity and it was only quite recently revealed that it is the R enantiomer which is responsible for this activity (European patent application No. 87 402321.1, filed October 16, 1987).

It has now been revealed, altogether unexpectedly, that the above-mentioned benzamides and thiobenzamide show an anorexigenic activity.

Consequently, one of the objects of the invention consists in a new family of anorexigenic substances, including compounds described by the formula:



In which:

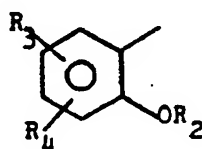
-X represents an oxygen or sulfur atom;

-R represents a hydrogen atom, an alkyl group of C1-C4 or a benzyl group;

-R1 represents a hydrogen atom or an alkyl group of C1-C4; and

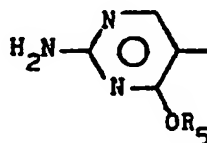
-Ar represents:

- a phenyl ring;
- a phenyl ring substituted by one, two or three alkoxy groups of C1-C4 and/or by one or two halogen atoms;
- a substituted phenyl ring of formula:



where R2 represents an alkyl group of C1-C8; R3 represents a halogen atom; and R4 represents an alkylcarbonyl or alkylcarbonylamino group in which the alkyl residue is of C1-C4; or an amino, methylamino or dimethylamino group; R3 and R4 may moreover form together a 4,5-benzo residue: or

- a substituted pyrimidinyl ring of formula:



where R5 represents an alkyl group of C1-C8 or a phenyl ring;

as well as physiologically acceptable N-oxides, hydrates and salts of these compounds.

Among the compounds of formula (I), we make mention in particular of those for which X represents an oxygen atom, R and R1 represent a hydrogen atom or a methyl or ethyl group and Ar represents the grouping chloro-5 amino-4 methoxy-2 phenyl; and in particular chloro-5 amino-4 methoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

The compounds, N-oxides, hydrates and salts defined above being chiral substances, they exist in several stereoisomeric forms (two when R1 = H and four when R1 is different from H). The invention therefore extends to these various stereoisomeric forms including the enantiomers and to mixtures of these various forms including racemates.

In what precedes and what follows, the expression "alkyl of C1-C4" includes linear or branched hydrocarbon groups containing up to 4 carbon atoms, namely, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl and tert-butyl groups; the "alkyloxy group of C1-C4" possesses the formula "(alkyl of C1-C4)-O-"; the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine; and the expression "alkyl of C1-C8" includes linear or branched hydrocarbon groups containing up to 8 atoms, such as those mentioned above for "alkyl of C1-C4" and pentyl, hexyl, heptyl and octyl.

The expression "physiologically acceptable salts" includes salts of acid addition formed either with strong acids such as hydrochloric, sulfuric or phosphoric acid, or with weak acids such as fumaric, maleic, succinic, oxalic or citric acid.

The compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts defined above for which R1 = H, as well as their preparation procedure are described in the patent applications and patent previously mentioned; that is to say, in French patent No. 82 11670, European patent No. 0 099 789 and the European patent application No. 0 158 532. The compounds for which R1 is different from H may be prepared by the same procedures as those described in these patent applications and patent, but starting from appropriate reagents in which R1 represents an alkyl group of C1-C4.

As to the various stereoisomeric forms of the compounds as claimed by the invention, they may be obtained by resolution of the corresponding racemic mixtures or by stereospecific synthesis.

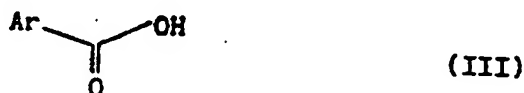
The resolution method consists in salifying the racemates of formula (I), by means of an optically active organic acid, such as L(d)-tartaric or D(l)-tartaric acid, and then resolving the salts resulting from said salification by the method of successive fractional recrystallizations, said recrystallization being carried out in particular in methanol. This method is illustrated in the European patent No. 099 789 mentioned above.

As to stereospecific synthesis, it consists in condensing S(-) amino-3 quinuclidine or R(+) amino-3 quinuclidine with acids or thioacids of formula:



where Ar and X have the same significance as in formula (I), in an organic solvent such as THF and in the presence of dicyclohexylcarbodiimide or 1,1'-carbonyldiimidazole.

Alternatively, S(-) or R(+) amino-3 quinuclidine is condensed with acids of formula:



and this is followed if necessary by treatment with a mixture of  $\text{P}_2\text{S}_5\text{-K}_2\text{S}$  to obtain the thiobenzamides.

S(-) amino-3 quinuclidine for its part may be prepared by action of D-tartaric acid on N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, resolution of the diastereoisomeric salts thus formed by crystallization to obtain the D-tartrate of levorotatory N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, action of a base such as an alkali metal hydroxide on this tartrate to obtain S(-) N-(quinuclidinyl-3) chloro-3 benzamide, then acid hydrolysis of this S(-) amide.

As to R(+) amino-3 quinuclidine, it may be obtained in the same way as above, but by using L-tartaric acid instead of D-tartaric acid.

The following examples are given to illustrate the stereospecific synthesis mentioned above.

**Example 1:** Preparation of S(-) amino-3 quinuclidine**1<sup>st</sup> step:** Preparation of S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide

52.5 g of N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide dissolved in methanol is added to a solution of D-tartaric acid (29.7 g) in methanol. The precipitate obtained is collected by filtration and treated two times by reflux with methanol. The salt thus purified (20 g) is decomposed by an aqueous solution of soda\* and the product extracted with chloroform. After drying and evaporation of the organic phase, the base obtained is treated in acetone by a solution of hydrochloric ethanol. The hydrochloride that precipitates is collected by filtration and recrystallized in ethanol. 9.4 g of optically pure hydrochloride of S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide is obtained.

- Melting point: 244°-247° C
- $[\alpha]_D^{20} = -16.8^\circ$  (c = 1, CH<sub>3</sub>OH)

**2<sup>nd</sup> step:** Preparation of S(-) amino-3 quinuclidine dihydrochloride

The hydrochloride obtained in the preceding step (9 g) is refluxed for 3 hours 30 minutes with concentrated hydrochloric acid. The reaction mixture is cooled, filtered and concentrated to dryness. The residue is treated with absolute ethanol and the dihydrochloride of S(-) amino-3 quinuclidine which crystallizes is collected by filtration:

- Melting point: > 260° C
- $[\alpha]_D^{20} = 24.9^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O).

**Example 2:** Preparation of R(+) amino-3 quinuclidine dihydrochloride

Carry out under the same conditions as in example 1, but by using L-tartaric acid as resolution agent, which leads to the expected compound:

- Melting point: > 260° C
- $[\alpha]_D^{20} = + 24.8$  (c = 1, H<sub>2</sub>O)

**Example 3:** Stereospecific synthesis of the hydrochloride of S(-) N-(quinuclidin-3-yl) amino-4 chloro-5 methoxy-2 benzamide

The dihydrochloride of S(-) amino-3 quinuclidine (40 g; 0.2 mole) is dissolved in 80 ml of a 2.5 N aqueous solution of soda. This solution is cooled in an ice bath, and to it is added amino-4 chloro-5 methoxy-2 benzoic acid (44.5 g) in solution in 300 ml of pyridine. 85 g of dicyclohexylcarbodiimide is added in two portions. The mixture is agitated vigorously for 18 hours at ambient temperature. The mixture is then diluted with 150 ml of water. The insoluble

---

\* [Translator's note: The translation of the French term *soude* [soda] is equivocal and may refer to (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (ii) NaHCO<sub>3</sub>; or (iii) NaOH. Hereinafter I will use the term "soda" and leave the resolution of this problem to the discretion of the investigator].

fraction is eliminated by filtration and washed with water. The aqueous phase is brought to pH 10 with a 10 N solution of soda and extracted with chloroform. After drying (over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and evaporation of the organic phase, the residue is crystallized in isopropyl ether.

The solid obtained (56 g) is dissolved in 280 ml of isopropyl alcohol and the solution acidified with 5N HCl. The hydrochloride that precipitates is collected by filtration and recrystallized in 99% ethanol. The desired S(-) product is obtained with a yield of 60%:

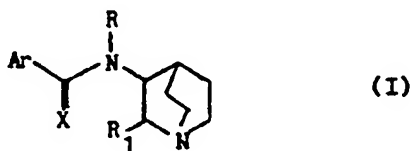
- Melting point: 233-235° C
- $[\alpha]_D^{25} = -3.9^\circ$  (c = 1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

The R(+) dextrorotatory opposite is obtained under the same conditions, starting from the dihydrochloride of R(+) amino-3 quinuclidine:

- Melting point: 233-234° C
- $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$  (c = 1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

The other enantiomers as claimed by the invention are obtained by procedures analogous to those of example 3, but from appropriate starting reagents, some of these enantiomers being described in Table I following.

TABLE I

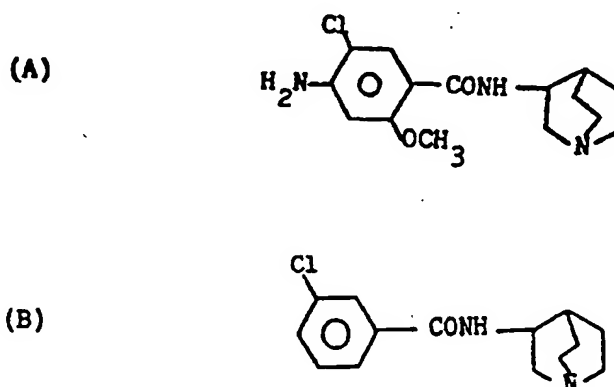


X	R	R1	Ar-	Form	Config- uration	Melting Point (°C)	$[\alpha]$
O	H	H	2-methoxy-4-amino-5-chloro-phenyl	Hydro-chloride	S(-)	233-235	-3.9° (c = 1, $\text{H}_2\text{O}$ )
					R(+)	232-234	+3.8°
O	H	H	4-chloro-phenyl	"	R(+)	>260	+12.5° (c = 1, $\text{CH}_3\text{OH}$ )
O	H	H	3,5-dichloro-phenyl	"	R(+)	>260	+14.1° (c = 1, $\text{CH}_3\text{OH}$ )

The anorexigenic activity of compounds (I), N-oxides, hydrates and salts in view of their use as claimed by the invention, was revealed by the test of modification of alimentary behavior in the mouse (after STEPHENS, British J. Pharm. 49, 146, 1973), the protocol followed being the following:

Mice are deprived of food and drink for 4 hours. Then the substance to be studied is administered to them intraperitoneally. Thirty minutes later, they are placed in individual cages in the presence of a weighed quantity of food, and thirty minutes later the quantity of food consumed is determined for each animal. The variation of food taken is calculated with respect to a group of control mice.

The results obtained with the following compounds:



are as follows:

TABLE II

Compound tested	Dose (in mg/kg/i.p.) starting from which a reduction in alimentary consumption is observed with respect to a control group	LD 50 (mg/kg/i.p.)
A	0.01	141
B	0.1	145



Another object of the invention consists in pharmaceutical compositions which include (i) at least one of the compounds, N-oxides, hydrates and salts previously defined and (ii) a physiologically acceptable support or excipient appropriate for said compounds, N-oxides, hydrates and salts, these compositions being useful as anorexigenic agents, in particular for the treatment of excess weight and obesity of diverse origins in warm-blooded animals, in particular in man.

Still another object of the invention consists in the usage of these same compounds, N-oxides, hydrates and salts for the preparation of anorexigenic medications useful in particular for the treatment of excess weight and obesity of diverse origins.

The compounds of formula (I), their N-oxides, hydrates and salts may be administered to man or to any warm-blooded animal, in diverse pharmaceutical forms well-known in the technique considered.

Thus these compositions may for example be formulated with a view to their administration orally, parenterally, or rectally.

For oral administration, the said compositions may take the form of tablets, sugar-coated tablets or gelatin capsules, prepared by usual techniques using known supports and excipients such as binding agents, fillers, lubricants and disintegration agents; they may also take the form of solutions, syrups or suspensions.

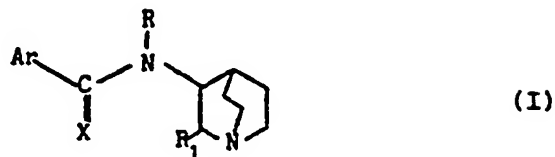
For parenteral administration, the compositions as claimed by the invention may take the form of injectable solutions, suspensions or emulsions including a parenterally acceptable liquid vehicle, oily or aqueous.

For rectal administration, the compositions may take the form of suppositories including the usual bases for suppositories.

The dose at which the active principals, i.e., the compounds, N-oxides, hydrates and salts as claimed by the invention, may be administered depends in particular on the route of administration, the body weight of the patient and the therapeutic potency of the compounds used. Generally, by oral administration, the doses could reach 50 mg of active principal per day (in one or several doses); by parenteral administration, the doses could reach 10 mg of active principal per day (in one or several daily injections); and by rectal administration, the doses could reach 20 mg of active principal per day (in one or several suppositories).

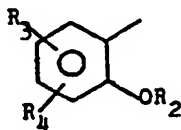
# CLAIMS

1. Use of benzamides and thiobenzamides of formula:



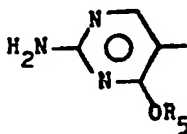
in which:

- X represents an oxygen or sulfur atom;
- R represents a hydrogen atom, an alkyl group of C1-C4 or a benzyl group;
- R1 represents a hydrogen atom or an alkyl group of C1-C4; and
- Ar represents:
  - a phenyl ring;
  - a phenyl ring substituted by one, two or three alkoxy groups in C1-C4 and/or by one or two halogen atoms;
  - a substituted phenyl ring of formula:



where R2 represents an alkyl group in C1-C8; R3 represents a halogen atom; and R4 represents an alkylcarbonyl or alkylcarbonylamido group of which the alkyl residue is of C1-C4; or an amino, methylamino or dimethylamino group; R3 and R4 may moreover form together a 4,5-benzo residue; or

- a substituted pyrimidinyl ring of formula:



where R5 represents an alkyl group of C1-C8 or a phenyl ring; as well as N-oxides, hydrates and salts of these benzamides and thiobenzamides, for the preparation of an anorexigenic medication.

2. Usage as claimed by claim 1, of compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which X represents an oxygen atom.

3. Usage as claimed by claim 1 or 2, of compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which R and R1 represent a hydrogen atom or a methyl or ethyl group.
4. Usage as claimed by claim 1, 2, or 3, of compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which Ar represents the chloro-5 amino-4 methoxy-2 phenyl group.
5. Usage as claimed by claim 1, of chloro-5 amino-4 methoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

*Translation Coordination Services  
LGT/TCS634  
8/20/01  
Huntley*

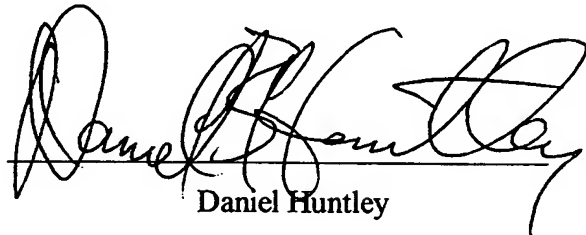
AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF PENNSYLVANIA )

) ss:

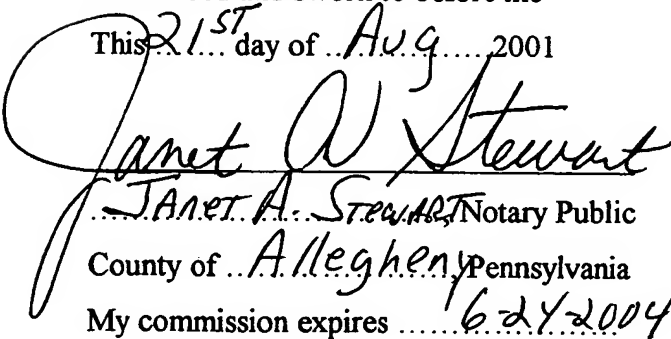
COUNTY OF Allegheny )

Daniel Huntley, being duly sworn, deposes and says that he is well versed in the French and English languages, and that the English version of Patent Application 88 00316 entitled "Anorexigenic agents based on N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides or thiobenzamides" is an accurate, true, and complete translation from the original French language into the English language.

  
Daniel Huntley

Subscribed and sworn to before me

This 21<sup>ST</sup> day of Aug, 2001

  
JANET A. STEWART, Notary Public  
County of Allegheny, Pennsylvania  
My commission expires 6-24-2004

STATE OF PENNSYLVANIA  
COUNTY OF ALLEGHENY

Before me appeared  
DANIEL B. Huntley  
Sworn and subscribed before me  
this 21<sup>ST</sup> day of Aug, 2001

Notarial Seal  
Janet A. Stewart, Notary Public  
Pittsburgh, Allegheny County  
My Commission Expires June 24, 2004  
Member, Pennsylvania Association of Notaries

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2 625 678

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 88 00316

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/435 // C 07 D 453/02.

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 janvier 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 28 du 13 juillet 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : DELALANDE S.A., Société anonyme. —  
FR.

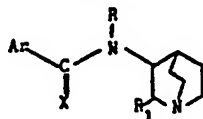
⑦2 Inventeur(s) : Nicole Dorme ; Alain Renaud ; Michel Lan-  
glois ; Gisèle Mocquet.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

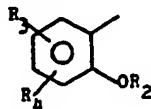
⑤4 Agents anorexigènes à base de N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides ou thiobenzamides.

⑤7 Utilisation des benzamides et thiobenzamides de for-  
mule :

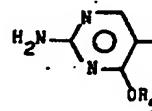


(I)

dans laquelle X = O ou S; R = H, alkyle en C1—C4 ou  
benzyle; R1 = H ou alkyle en C1—C4; et Ar représente i  
phényle, ii phényle substitué par un, deux ou trois groupes  
alkoxy en C1—C4 et/ou par un ou deux atomes d'halogène, iii  
phényle substitué de formule :



où R2 = alkyle en C1—C8, R3 = halogène et R4 =  
alkylcarbonyl, alkylcarbonylamido, amino, méthylamino ou di-  
méthylamino, R3 et R4 pouvant en outre former ensemble un  
reste 4,5-benzo ou iv pyrimidinyle de formule :



où R5 = alkyle en C1—C8 ou phényle;  
ainsi que des N-oxydes, hydrates et sels de ces benzamides  
et thiobenzamides, pour la préparation d'un médicament  
anorexigène.

FR 2 625 678 - A1

1

Agents anorexigènes à base de N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides ou thiobenzamides

La présente invention concerne une nouvelle utilisation thérapeutique de certains N-(quinuclidinyl-3)-benzamides et thiobenzamides et des compositions pharmaceutiques les contenant. Elle concerne en particulier l'utilisation de ces benzamides, thiobenzamides et compositions à titre d'agents anorexigènes, notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses.

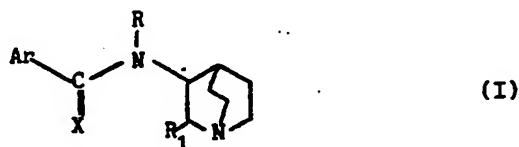
Des benzamides et thiobenzamides de ce type ont déjà été décrits dans la littérature et notamment dans le brevet français No. 82 11670, le brevet européen No. 0 099 789 et la demande de brevet européen No. 0 158 532, où ils sont présentés comme possédant une activité antiémétique et une activité d'accélération de la motricité gastro-intestinale.

Plus récemment, il a été montré que c'est essentiellement l'énantiomère S qui est à l'origine de ces deux activités (demande de brevet français No. 87 01355 déposée le 4 Février 1987).

Plus récemment encore, ces mêmes benzamides et thiobenzamides ont été décrits comme possédant une activité anxiolytique et il a tout dernièrement été mis en évidence que c'est l'énantiomère R qui est responsable de cette activité (demande de brevet européen No. 87 402321.1, déposée le 16 Octobre 1987).

Il a maintenant été mis en évidence que, de manière tout à fait inattendue, lesdits benzamides et thiobenzamides faisaient preuve d'une activité anorexigène.

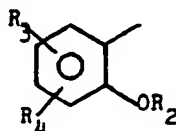
Par conséquent, l'un des objets de la présente invention consiste dans une nouvelle famille de produits anorexigènes, comprenant les composés répondant à la formule :



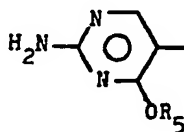
dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 2
- R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe benzyle ;
  - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; et
  - Ar représente :
    - . un noyau phényle ;
    - . un noyau phényle substitué par un, deux ou trois groupes alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et/ou par un ou deux atomes d'halogène ;
    - . un noyau phényle substitué de formule :



- où R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ; R<sub>3</sub> représente un atome d'halogène ; et R<sub>4</sub> représente un groupe alkylcarbonyle ou alkylcarbonylamino dont le reste alkyle est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; ou un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino ; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant en outre former ensemble un reste 4,5-benzo ; ou
- . un noyau pyrimidinyle substitué de formule :



où R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ou un noyau phényle ;

ainsi que les N-oxydes, hydrates et sels physiologiquement acceptables de ces composés.

Parmi les composés de formule (I), on citera en particulier ceux pour lesquels X représente un atome d'oxygène, R et R<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle et Ar représente le groupement chloro-5 amino-4 méthoxy-2 phényle ; et notamment le chloro-5 amino-4 méthoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

Les composés, N-oxydes, hydrates et sels ci-dessus définis étant des

substances chirales, ils existent sous plusieurs formes stéréoisomères (deux lorsque  $R_1 = H$  et quatre lorsque  $R_1$  est différent de  $H$ ). La présente invention s'étend donc à ces différentes formes stéréoisomères y compris les énantiomères et aux mélanges de ces différentes formes y compris les racémiques.

Dans ce qui précède et ce qui suit, l'expression "alkyle en  $C_1-C_4$ " englobe les groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés contenant jusqu'à 4 atomes de carbone, à savoir, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle et ter-butyle ; le groupe alkyloxy en  $C_1-C_4$  possède la formule "(alkyl en  $C_1-C_4$ )-O-" ; le terme "halogène" comprend fluor, chlore, brome et iode ; et l'expression "alkyle en  $C_1-C_8$ " englobe les groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés contenant jusqu'à 8 atomes, tels que ceux mentionnés ci-dessus pour "alkyle en  $C_1-C_4$ " et pentyle, hexyle, heptyle et octyle.

L'expression "sels physiologiquement acceptables" comprend les sels d'addition d'acide formés soit avec des acides forts tels que l'acide chlorhydrique, sulfurique ou phosphorique, soit avec des acides faibles tels que l'acide fumarique, maléique, succinique, oxalique ou citrique.

Les composés de formule (I), N-oxydes, hydrates et sels ci-dessus définis pour lesquels  $R_1 = H$ , ainsi que leur procédé de préparation sont décrits dans les demandes de brevet et brevet précédemment mentionnés, c'est-à-dire dans le brevet français No. 82 11670, le brevet européen No. 0 099 789 et la demande de brevet européen No. 0 158 532. Les composés pour lesquels  $R_1$  est différent de  $H$  peuvent être préparés par les mêmes procédés que ceux décrits dans ces demandes de brevet et brevet, mais en partant des réactifs appropriés dans lesquels  $R_1$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

Quant aux différentes formes stéréoisomères des composés selon l'invention, elles peuvent être obtenues par résolution des mélanges racémiques correspondants ou par synthèse stéréospécifique.

La méthode de résolution consiste à salifier les racémiques de formule (I), au moyen d'acide organique optiquement actif, tel que l'acide L(d)-tartrique ou D(l)-tartrique, puis à dédoubler par la méthode des recristallisations fractionnées successives les sels résultants de ladite salification, lesdites recristallisations pouvant notamment être effectuées dans le méthanol. Cette méthode est illustrée dans le brevet européen



No. 099 789 susmentionné.

Quant à la synthèse stéréospécifique, elle consiste à condenser l'amino-3 quinuclidine S(-) ou l'amino-3 quinuclidine R(+) sur les acides ou thioacides de formule :

5



10 où Ar et X ont les mêmes significations que dans la formule (I), dans un solvant organique tel que le THF et en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de 1,1'-carbonyldiimidazole.

En variante, l'amino-3 quinuclidine S(-) ou R(+) est condensée sur les acides de formule :

15



20 et on fait suivre éventuellement par un traitement par un mélange  $\text{P}_2\text{S}_5\text{-K}_2\text{S}$  pour obtenir les thiobenzamides.

L'amino-3 quinuclidine S(-) peut pour sa part être préparée par action de l'acide D-tartrique sur le N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, dédoublement par cristallisation des sels diastéréoisomères ainsi formés pour  
25 obtenir le D-tartrate du N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide lévogyre, action d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin sur ce tartrate pour obtenir le S(-) N-(quinuclidinyl-3) chloro-3 benzamide, puis hydrolyse acide de cet amide S(-).

30 Quant à l'amino-3 quinuclidine R(+), elle peut être obtenue de la même manière que ci-dessus, mais en utilisant l'acide L-tartrique au lieu de l'acide D-tartrique.

Les exemples ci-après sont donnés pour illustrer la synthèse stéréospécifique susmentionnée.

35

Exemple 1 : Préparation de l' amino-3 quinuclidine S(-)1ère étape : Préparation du S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide

Le N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide (52,5 g) en solution dans le méthanol est ajouté à une solution d'acide D-tartrique (29,7 g) dans le méthanol. Le précipité obtenu est recueilli par filtration et traité deux fois par du méthanol au reflux. Le sel ainsi purifié (20 g) est décomposé par une solution aqueuse de soude et le produit extrait au chloroforme. Après séchage et évaporation de la phase organique, la base obtenue est traitée dans l'acétone par une solution d'éthanol chlorhydrique. Le chlorhydrate qui précipite est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol. On obtient 9,4 g du chlorhydrate de S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide optiquement pur.

. Point de fusion : 244°-247° C

.  $[\alpha]_D^{20} = -16,8^\circ$  (c = 1, CH<sub>3</sub>OH)

2ème étape : Préparation du S(-) amino-3 quinuclidine dichlorhydrate

Le chlorhydrate obtenu à l'étape précédente (9 g) est traité au reflux pendant 3 heures 30 mn par de l'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré et concentré à sec. Le résidu est traité par l'éthanol absolu et le dichlorhydrate d' amino-3 quinuclidine S(-) qui cristallise est recueilli par filtration :

. Point de fusion : > 260° C

.  $[\alpha]_D^{20} = 24,9^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O).

Exemple 2 : Préparation de l' amino-3 quinuclidine R(+) dichlorhydrate

On opère dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1, mais en utilisant l'acide L-tartrique comme agent de dédoublement, ce qui conduit au composé attendu :

. Point de fusion : > 260° C

.  $[\alpha]_D^{20} = +24,8^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O).

Exemple 3 : Synthèse stéréospécifique du chlorhydrate de la

N-(quinuclidin-3-yl) amino-4 chloro-5 méthoxy-2 benzamide S(-)

Le dichlorhydrate de S(-) amino-3 quinuclidine (40 g ; 0,2 mole) est dissous dans 80 ml d'une solution aqueuse de soude 2,5 N. A cette solution refroidie par un bain de glace, est ajouté de l'acide amino-4 chloro-5

6

méthoxy-2 benzoïque (44,5 g) en solution dans 300 ml de pyridine. De la dicyclohexylcarbodiimide (85 g) est ajoutée en deux fois. Le mélange est agité vigoureusement 18 heures à température ambiante. Le milieu est alors dilué par 150 ml d'eau. L'insoluble est éliminé par filtration et lavé à l'eau. La phase aqueuse est amenée à pH 10 par une solution de soude 10 N et extraite par du chloroforme. Après séchage (sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporation de la phase organique, le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique.

Le solide obtenu (56 g) est dissous dans 280 ml d'alcool isopropylique et la solution acidifiée par HCl 5N. Le chlorhydrate qui précipite est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol à 99 %. Le produit recherché S(-) est obtenu avec un rendement de 60 % :

. Point de fusion : 233-235° C

.  $[\alpha]_D^{25} = -3.9^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O).

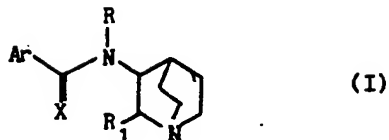
L'antipode dextrogyre R(+) est obtenu dans les mêmes conditions à partir du dichlorhydrate de la R(+) amino-3 quinuclidine :

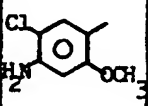


. Point de fusion : 233-234° C

.  $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O).

Les autres énantiomères selon l'invention sont obtenus par des modes opératoires analogues à ceux de l'exemple 3, mais à partir des réactifs de départ appropriés, quelques uns de ces énantiomères étant répertoriés dans le tableau I ci-après.

7  
TABLEAU I

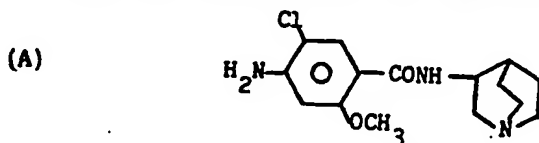


X	R	R <sub>1</sub>	Ar-	Forme	Configu- ration	Point de fusion (°C)	[α]
O	H	H		chlorhy- drate	S(-)	233-235	-3,9° (c=1, H <sub>2</sub> O)
					R(+)	232-234	+3,8°
O	H	H		"	R(+)	> 260	+12,5° (c=1, CH <sub>3</sub> OH)
O	H	H		"	R(+)	> 260	+14,1° (c=1, CH <sub>3</sub> OH)

L'activité anorexigène des composés (I), N-oxydes, hydrates et sels en vue de leur utilisation selon l'invention, a été mise en évidence par le test de la modification du comportement alimentaire chez la souris (d'après STEPHENS, British, J. Pharm. 49, 146, 1973), le protocole suivi étant le suivant :

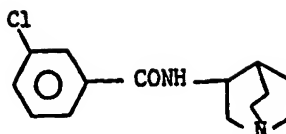
Des souris sont privées de nourriture et de boisson pendant 4 heures. On leur administre alors par voie intrapéritonéale le produit à étudier. Trente minutes plus tard, elles sont placées dans des boîtes individuelles en présence d'une quantité pesée de nourriture et trente minutes plus tard, la quantité de nourriture consommée est déterminée pour chaque animal. La variation de la prise de nourriture est calculée par rapport à un lot de souris témoins.

Les résultats obtenus avec les composés suivants :



8

(B)



sont comme suit :

TABLEAU II

Composé testé	Dose (en mg/kg/i.p.) à partir de laquelle est observée une diminution de la consommation alimentaire par rapport à un lot témoin	DL 50 (mg/kg/i.p.)
A	0,01	141
B	0,1	145

Un autre objet de la présente invention consiste dans des compositions pharmaceutiques qui comprennent (i) au moins l'un des composés, N-oxydes, hydrates et sels précédemment définis et (ii) un support ou excipient physiologiquement acceptable approprié pour lesdits composés, N-oxydes, hydrates et sels, ces compositions étant utiles en tant qu'agents anorexigènes, notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses, chez les animaux à sang chaud, en particulier chez l'Homme.

Un autre objet encore de la présente invention consiste dans l'utilisation de ces mêmes composés, N-oxydes, hydrates et sels pour la préparation de médicaments anorexigènes utiles notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses.

9  
Les composés de formule (I), leurs N-oxydes, hydrates et sels peuvent être administrés à l'Homme ou à tout animal à sang chaud, sous diverses formes pharmaceutiques bien connues dans la technique considérée.

5 Ainsi ces compositions peuvent par exemple être formulées en vue de leur administration par voie orale, parentérale ou rectale.

Pour l'administration par voie orale, lesdites compositions peuvent prendre la forme de comprimés, dragées ou gélules, préparés par les techniques habituelles utilisant des supports et excipients connus tels que des agents liants, des charges, des lubrifiants et des agents de désintégration ; elles  
10 peuvent également prendre la forme de solutions, de sirops ou de suspensions.

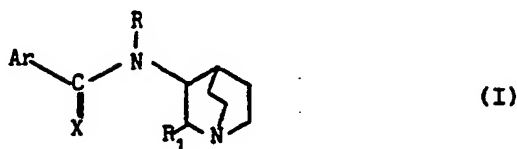
Pour l'administration par voie parentérale, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de solutions, suspensions ou émulsions injectables comprenant un véhicule liquide, huileux ou aqueux, parentéralement acceptable.

15 Pour l'administration par voie rectale, les compositions peuvent prendre la forme de suppositoires comprenant les bases habituelles pour suppositoires.

La dose à laquelle les principes actifs, c'est-à-dire les composés, N-oxydes, hydrates et sels selon l'invention, peuvent être administrés  
20 dépendra notamment de la voie d'administration, du poids corporel du patient et de la puissance thérapeutique des composés mis en oeuvre. Généralement, par voie orale, les doses pourront atteindre 50 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs prises) ; par voie parentérale, les doses pourront atteindre  
25 10 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs injections journalières) ; et par voie rectale, les doses pourront atteindre 20 mg de principe actif par jour (en un ou plusieurs suppositoires).

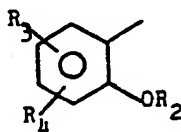
10  
REVENDICATIONS

1. Utilisation des benzamides et thiobenzamides de formule :

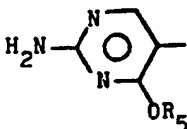


dans laquelle :

- 10
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
  - R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupé benzyle ;
  - R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4 ; et
  - 15 - Ar représente :
    - . un noyau phényle ;
    - . un noyau phényle substitué par un, deux ou trois groupes alkoxy en C1-C4 et/ou par un ou deux atomes d'halogène ;
    - . un noyau phényle substitué de formule :



- 25
- où R2 représente un groupe alkyle en C1-C8 ; R3 représente un atome d'halogène ; et R4 représente un groupe alkylcarbonyle ou alkylcarbonylamido dont le reste alkyle est en C1-C4 ; ou un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino ; R3 et R4 pouvant en outre former ensemble un reste 4,5-benzo ;
- 30
- . un noyau pyrimidinyle substitué de formule :



11

où R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ou un noyau  
phényle ;

ainsi que des N-oxydes, hydrates et sels de ces benzamides et thiobenzamides,  
pour la préparation d'un médicament anorexigène.

5           2. Utilisation selon la revendication 1, des composés de formule  
(I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels X représente un atome  
d'oxygène.

          3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, des composés de  
formule (I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels R et R<sub>1</sub> représentent un  
10 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle.

          4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3, des composés de  
formule (I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels Ar représente le  
groupe chloro-5 amino-4 méthoxy-2 phényle.

          5. Utilisation selon la revendication 1, du chloro-5 amino-4  
15 méthoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

20

25

30

35